

Magnetic resonance imaging investigations of directed influence in the brain: methodological contributions and application to task switching studies

Citation for published version (APA):

Roebroek, A. F. (2006). *Magnetic resonance imaging investigations of directed influence in the brain: methodological contributions and application to task switching studies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20061123ar>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20061123ar](https://doi.org/10.26481/dis.20061123ar)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

Magnetic resonance imaging investigations of directed influence in the brain

**methodological contributions and application
to task switching studies**

Alard Roebroeck

Summary

In the past few decades, the endeavor of the field of cognitive neuroscience has been to unravel the intricate neuronal processes in the brain that underlie perception, cognition and behavior. Numerous investigations using neuroimaging methods have led to the localization of neural activity tied to perceptual, cognitive, language and motor processes. This functional localization has been achieved both in time (primarily through the use of electrophysiological methods: Electro-Encephalography, EEG, and Magneto-Encephalography, MEG) and in space (primarily through the use of hemodynamic/metabolic methods: Positron Emission Tomography, PET, and functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI). However, each neuronal population in the brain performs its tasks in continuous interaction with other neural structures. An important part of what a neural structure does is determined not only by its own local processing, but also by how it interacts with other systems. This is the *functional integration* view on brain function. The interaction of spatially separated neuronal systems requires connectivity. In the context of large-scale interaction between separate brain systems, three kinds of connectivity can be operationally distinguished: anatomical connectivity (a direct axonal connection between two structures), functional connectivity (a correlation between measures of activity of two structures), and effective connectivity (the influence that one neuronal structure exerts over another). Although conceptually distinct, there are important practical relations between the three types of connectivity. For instance, direct effective connectivity between two systems can not exist without anatomical connectivity. Furthermore, the existence of effective connectivity (a directed influence) from one structure to another usually also implies observable functional connectivity (correlation) between the two.

This thesis investigates functional integration in the brain by studying two techniques, one for measuring effective connectivity: Granger causality mapping, and one to identify anatomical connectivity: diffusion tensor imaging. Both techniques are considered as complements to other fMRI effective connectivity methods, already in active use within the field. These existing methods presuppose a structural model of regions involved in a cognitive task and the relevant anatomical connections that exist between these regions. fMRI Granger causality mapping is proposed as a data-driven way to explore regions in the brain that interact with a selected reference region as measured from their functional activity. Diffusion tensor imaging is investigated as a basis to identify anatomical connections between cortical and subcortical regions.

In chapter 1, Granger causality mapping (GCM) is proposed as an approach to explore effective connectivity between neuronal populations in fMRI data. GCM does not rely on a priori specification of a model that contains pre-selected regions and connections between these regions. This distinguishes it from other fMRI effective connectivity approaches that aim at testing or contrasting specific hypotheses about neuronal interactions. Instead, GCM relies on the concept of Granger causality to define the existence and direction of influence from information in the data. Temporal order information is exploited to compute Granger causality maps that identify voxels that are sources or targets of directed influence for a selected region-of-interest. The method is investigated by simulations, and by application to fMRI data of a complex visuomotor task. The exploratory approach of mapping influences between a region of interest and the rest of the brain, forms a useful complement to existing models of effective connectivity.

The ability to flexibly change behavior according to context is an important human cognitive capacity. For instance, when driving a car, different actions are required when approaching a red or green traffic light. This capacity has been investigated in cognitive psychology and neuroimaging investigations with the 'task switching' paradigm. In this paradigm, a decision or response task is performed by the subject according to certain rules which change regularly. In chapter 2, the Granger causality mapping technique is applied in the investigation of brain region interactions in task switching. To this end, the GCM technique is generalized to compute Granger causality maps for a group of subjects (random effects (RFX) inference). The group GCM technique is used to identify the unknown interactions between brain regions in an fMRI study of switching visuomotor association tasks. RFX GCM analysis showed a prefrontal network, containing dorsal premotor cortex (PMd) and the pre-supplementary motor areas (SMA/preSMA), to be involved in the selection of responses. A strong input to the left dorsal premotor cortex (PMd) was seen from the pre-supplementary motor areas (SMA/preSMA) at the selection of responses when conflict between competing responses has to be resolved. A fronto-parietal network, containing the superior parietal lobule (SPL), ventro-lateral prefrontal cortex (vLPFC), and the inferior parietal lobule (IPL), was involved in controlling sets of stimulus-response associations. The left SPL receives input from left vLPFC, underlying high-level control by superordinate level representations of task-sets, and from the IPL, reflecting stimulus-response reconfiguration processes at switches.

In chapter 3, high resolution diffusion tensor imaging of the human optic chiasm is performed *ex vivo* at ultra-high field. The optic chiasm is a challenge for diffusion tensor models and fiber tracking methods, because of its complex fiber micro-structure. At the same time, because the general large-scale connectivity of the optic chiasm is well known it is an ideal candidate for validation of Diffusion Tensor Imaging fiber tracking approaches in resolving inter-regional anatomical connectivity. Estimated diffusion tensors at this high resolution are shown to be able to capture complex fiber configurations such as sharp curves, and convergence and divergence of tracts, but are unable to resolve directions at sites of crossing fibers. Despite the complex microstructure of the fiber paths through the optic chiasm, all known connections are tracked by a line propagation fiber tracking algorithm. However, fibers crossing from the optic nerve to contralateral tract are heavily underrepresented, whereas ipsilateral nerve-to-tract connections, as well as tract-to-tract connections are overrepresented. Moreover, erroneous nerve-to-nerve connections occur. The effects of spatial resolution, and the partial volume averaging of complex fiber architecture, on the performance of these methods is investigated. Errors made by the fiber tracking algorithm at high resolution are shown to increase at lower resolutions closer to those used *in vivo*. This study shows that post-mortem investigation of fixed tissue samples with DTI at high field strengths is important in the validation of diffusion models based on magnetic resonance imaging and fiber tracking algorithms.

In the general discussion, Granger causality mapping and diffusion tensor imaging are discussed in the context of effective connectivity studies. The concrete merits and problems of each technique are discussed, and recommendations for possible improvements and future extensions are made. Four considerations in the application and interpretation of GCM are discussed: 1) The effect of intervening hemodynamics in

fMRI and how to avoid its confounding influence on Granger causality inferences, 2) the effect of the sparse temporal sampling of fMRI with respect to the activity of neuronal processes, 3) the problem of false causality that arises when certain structures relevant to a task are not considered, and 4) the problematic case of bidirectional interactions between neural populations for fMRI based Granger causality. Combined fMRI and EEG/MEG studies of a cognitive task or process of interest could extend the possibilities for investigation of large scale neural system interactions, and could improve the handling of these issues.

In its current state DTI based fiber tracking cannot reliably track arbitrary individual fiber bundles with high certainty, as shown in the validation study in chapter 3. However, there is much opportunity for improvement in fiber tracking techniques, and a more global view on tracking results could provide very useful information for studies of functional integration in the brain. Future studies can aim at combining connectivity based classification of brain structures with effective connectivity measures. The active use and integration of fMRI and EEG/MEG based effective connectivity measures and DTI based fiber tracking can vastly extend the possibilities to investigate functional integration in the brain, and further our understanding of the neuronal substrates of perception, cognition, and action.

Samenvatting

In de laatste tientallen jaren is het doorlopende doel van de Cognitieve Neurowetenschappen geweest om de ingewikkelde neurale processen in het brein te ontrafelen die ten grondslag liggen aan waarneming, denkprocessen, en gedrag. Vele onderzoeken, die gebruik maken van neuroimaging methoden, hebben geleid tot de lokalisatie van neurale activiteit verbonden aan perceptie, cognitie, taal, en beweging. Deze functionele lokalisatie is bereikt zowel in de tijd (vooral door het gebruik van electro-physiologische methoden: Electro-Encephalography, EEG, en Magneto-Encephalography, MEG), als in ruimte (vooral door het gebruik van hemodynamisch/metabolische methoden: Positron Emission Tomography, PET, en functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI). Echter, de lokalisatie van gespecialiseerde neurale structuren is, alhoewel zeer belangrijk, niet het hele verhaal. Elke neurale populatie in het brein voert zijn taken uit in continue interactie met andere neurale structuren. Een belangrijk deel van wat een neurale structuur doet wordt niet alleen bepaald door de lokale verwerkingsprocessen die erin plaatsvinden, maar ook door hoe deze structuur samenwerkt met andere systemen in het brein. Dit is het functionele integratie perspectief op de werking van het brein. Deze interactie van neurale systemen in verschillende delen van het brein vereist connectiviteit tussen deze systemen. In deze context kunnen we een operationeel onderscheid maken tussen drie soorten van connectiviteit: anatomische connectiviteit (een directe axonale verbinding tussen twee structuren), functionele connectiviteit (een correlatie tussen maten van activiteit van twee structuren), en effectieve connectiviteit (de invloed die de ene structuur heeft op de andere). Alhoewel ze conceptueel van elkaar verschillen, zijn er belangrijke praktische relaties tussen de drie soorten connectiviteit. Bijvoorbeeld, directe effectieve connectiviteit (invloed van de een naar de ander) tussen twee systemen kan niet bestaan zonder anatomische connectiviteit. En effectieve connectiviteit impliceert meestal ook een waarneembare functionele connectiviteit (correlatie). De drie soorten connectiviteit zijn de operationele concepten waarmee functionele integratie in het brein in de praktijk onderzocht wordt.

Dit proefschrift onderzoekt functionele integratie in het brein, door de studie van twee op MRI gebaseerde technieken. De eerste techniek, voor het meten van effectieve connectiviteit is Granger causality mapping. Granger causality mapping wordt voorgesteld als een door fMRI data gestuurde manier om corticale gebieden te verkennen die interacteren met een geselecteerd referentie gebied. De tweede techniek, voor de identificatie van anatomische connecties is diffusion tensor imaging. Diffusion tensor imaging en fiber tracking worden onderzocht als een benadering tot het identificeren van anatomische connecties tussen corticale en subcorticale gebieden in het levende brein. Beide technieken vullen bestaande methoden voor effectieve connectiviteit in fMRI data aan. De bestaande methoden vereisen aannamen in de vorm van een model van de corticale gebieden die betrokken zijn in een cognitieve taak en alle relevante anatomische verbindingen tussen die gebieden.

In hoofdstuk 1 wordt Granger causality mapping (GCM) voorgesteld als een benadering tot het verkennen van effectieve connectiviteit tussen neurale populaties met fMRI. GCM is niet afhankelijk van een vooraf gespecificeerd model dat een selectie van corticale gebieden bevat, samen met de aangenomen verbindingen tussen deze gebieden. Hierin verschilt GCM van andere benaderingen tot het meten van effectieve connectiviteit in fMRI, die zich richten op het testen of contrasteren van specifieke

hypotheseën over neurale interacties. GCM baseert zich op het concept van Granger causaliteit om het bestaan en de richting van causale invloed te detecteren uit fMRI data. Granger causaliteit behelst het gebruik van informatie over de volgorde van signaal variaties in de tijd om zgn. Granger causality maps te berekenen. Deze Granger causality maps identificeren corticale gebieden en subcorticale structuren die bronnen of doelen zijn van gerichte causale invloed voor een geselecteerd gebied van interesse. De methode wordt onderzocht met behulp van simulaties, en door de toepassing ervan op fMRI data, gemeten voor een visuele stimulus-respons associatie taak. De verkennende benadering tot het in kaart brengen van causale invloeden tussen een gebied van interesse en de rest van het brein vormt een zeer nuttig aanvulling tot bestaande methoden voor het meten van effectieve connectiviteit.

Het vermogen om gedrag flexibel te veranderen naar aanleiding van de omgeving en context is een belangrijke menselijke capaciteit. Bijvoorbeeld, wanneer je auto rijdt, zijn er verschillende handelingen vereist wanneer je een groen of rood stoplicht nadert. Dit vermogen is in de cognitieve psychologie en cognitieve neurowetenschappen onderzocht met zgn. task switching experimenten. In dit soort experimenten, moet de proefpersoon een beslissing maken of een response geven bepaald door taak-definiërende regels, die regelmatig veranderen. In hoofdstuk 2, wordt de Granger causality mapping techniek toegepast om de interacties in het brein bij task switching te onderzoeken. Voor dit onderzoek wordt de GCM techniek uitgebreid om Granger causality maps te berekenen voor een groep van proefpersonen (Random effects (RFX) GCM). Groep-gebaseerde GCM identificeerde een prefrontaal netwerk, dat de dorsale premotor cortex en pre-supplementaire motor cortex bevat, en dat betrokken is in de selectie van responsen. De linker PMd ontvangt input van de SMA/preSMA bij de selectie van responsen vooral wanneer er meerdere conflicterende responsen zijn. Een frontaal-parietaal netwerk, met daarin de superior parietal lobule (SPL), ventro-laterale prefrontale cortex (vLPFC), en de inferior parietal lobule (IPL), is betrokken bij het controleren van verzamelingen stimulus-response associaties. De linker SPL ontvangt input van de linker vLPFC, die de controle behelst door hogere orde representaties van taak-regels, en van de linker IPL, die betrokken is bij reconfiguratie processen bij het omschakelen van de taak-regels. Uit deze resultaten blijkt dat GCM een geschikte methode is om toepassing-gerichte vragen te beantwoorden over onbekende interacties tussen structuren in het brein.

Hoofdstuk 3 beschrijft een post-mortem diffusion tensor imaging (DTI) studie van het menselijke optische chiasma op hoge spatiale resolutie. Het optisch chiasma is een uitdaging voor diffusie tensor modellen en fiber tracking methoden, door de complexiteit van de zenuw-projecties (banen van axonen) op zeer kleine schaal. Tegelijkertijd, zijn de algemene verbindingen door het optisch chiasma op grote schaal goed bekend. Daarom deze structuur een zeer geschikt studie object voor de validatie van DTI en fiber tracking als technieken om anatomische connectiviteit te identificeren. De uit de data geschatte diffusie tensoren bleken bij de hoge gemeten resolutie goed in staat complexe zenuw-baan configuraties te karakteriseren, zoals sterk gebogen banen en de convergentie en divergentie van verschillende projecties. De diffusie tensor modellen bleken echter niet in staat de richtingen van axon-vezels op de plek van een kruising te identificeren. Ondanks de complexe structuur van axon-banen door het optisch chiasma, werden alle bekende connecties geïdentificeerd door het fiber tracking algoritme. Het aantal axonen

dat kruist van de optic nerve naar de contra-laterale optic tract is echter aanzienlijk onder-gerepresenteerd. Tegelijkertijd wordt het aantal axonen dat aan dezelfde kant van het brein blijft aanzienlijk over-gerepresenteerd in de resultaten. Verder laat het fiber tracking algoritme foutieve connecties tussen de twee ogen zien.

De effecten van de spatiale resolutie van de data op de prestatie van DTI en fiber tracking wordt onderzocht. De fouten die het fiber tracking algoritme maakt op hoge spatiale resolutie worden groter naarmate de spatiale resolutie afneemt naar de resolutie die wordt gebruikt bij in vivo studies. Dit onderzoek laat het belang zien van post-mortem studies van gefixeerd weefsel met DTI op hoge veldsterkten voor de validatie van DTI en fiber tracking algoritmen.

In de algemene discussie, worden Granger causality mapping en diffusion tensor imaging besproken in de context van studies die zich richten op effectieve connectiviteit. De voor- en nadelen van elke techniek worden besproken, en aanbevelingen voor mogelijke verbeteringen en uitbreidingen worden gedaan. Vier punten in de toepassing en de interpretatie van GCM worden besproken: 1) Het effect van de zgn. hemodynamische mechanismen, waarop fMRI gebaseerd is, en hoe de versturende invloed hiervan op de Granger causality maat is te vermijden, 2) Het effect van de relatief spaarzame bemonstering van fMRI data in de tijd vergeleken met de activiteit van neurale processen, 3) Het probleem van valse causaliteit die ontstaat als bepaalde structuren die relevant zijn voor een taak niet meegenomen worden in de analyse, en 4) Het problematische geval van bi-directionele interacties tussen neurale populaties voor Granger causaliteit gebaseerd op fMRI. Gecombineerde fMRI en EEG/MEG studies van een cognitieve taak of proces zouden de mogelijkheden om interacties tussen neurale systemen in het brein kunnen uitbreiden, en de aanpak van bovenstaande problemen kunnen verbeteren.

Met de huidige stand van zaken kunnen DTI en fiber tracking geen individuele bundels van axonen identificeren met een hoge graad van zekerheid, zoals de validatie studie in hoofdstuk 3 laat zien. Desondanks zijn er veel mogelijkheden voor verbetering in fiber tracking technieken. Daarbij kan een meer globaal perspectief op de resultaten van fiber tracking algoritmen zeer bruikbare informatie opleveren voor studies van functionele integratie in het brein. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het combineren van technieken voor de identificatie van effectieve connectiviteit met de classificatie van gebieden in het brein op basis van anatomische connectiviteit verkregen uit fiber tracking studies. De integratie van technieken voor de identificatie van effectieve connectiviteit gebaseerd op fMRI en EEG/MEG en op diffusie gebaseerde fiber tracking kan nieuwe mogelijkheden openen om functionele integratie in het brein te onderzoeken. Dit zal op den duur ons begrip vergroten van het neurale substraat van perceptie, cognitie, en actie.